UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1942-1943 — N° 14

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE PRÉVENTIVE DE L'INFECTION PUERPÉRALE

RÉSULTATS OBTENUS A LA MATERNITÉ DE BORDEAUX AVEC LA CARBOXY-SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 Juin 1943

PAR

Pierre-Camille-Joseph LAGOUANELLE

PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
MÉDECIN COLONIAL DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Né à Mormès (Gers) le 8 Novembre 1917

Examinateurs de la Thèse :

MM. RIVIÈRE, professeur ..... *Président*
BONNIN, professeur .....
MAHON, agrégé ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1943

LAGOUANELLE (Pierre-Camille-Joseph)

Contribution à l'étude de la sulfamidothérapie préventive de l'infection puerpérale. Résultats obtenus à la Maternité de Bordeaux avec la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. — Bordeaux, Impr. E. Drouillard, 1943. In-8°, 43 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1942-1943. N° 14.)

LAGOUANELLE (Pierre-Camille-Joseph)

Contribution à l'étude de la sulfamidothérapie préventive de l'infection puerpérale. Résultats obtenus à la Maternité de Bordeaux avec la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. — Bordeaux, Impr. E. Drouillard, 1943. In-8°, 43 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1942-1943. N° 14.)

LAGOUANELLE (Pierre-Camille-Joseph)

Contribution à l'étude de la sulfamidothérapie préventive de l'infection puerpérale. Résultats obtenus à la Maternité de Bordeaux avec la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. — Bordeaux, Impr. E. Drouillard, 1943. In-8°, 43 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1942-1943. N° 14.)

LAGOUANELLE (Pierre-Camille-Joseph)

Contribution à l'étude de la sulfamidothérapie préventive de l'infection puerpérale. Résultats obtenus à la Maternité de Bordeaux avec la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. — Bordeaux, Impr. E. Drouillard, 1943. In-8°, 43 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1942-1943. N° 14.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536503_0057

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1942-1943 — N° 14

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE PRÉVENTIVE DE L'INFECTION PUERPÉRALE

RÉSULTATS OBTENUS A LA MATERNITÉ DE BORDEAUX AVEC LA CARBOXY-SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 Juin 1943

PAR

Pierre-Camille-Joseph LAGOUANELLE

PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
MÉDECIN COLONIAL DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Né à Mormès (Gers) le 8 Novembre 1917

Examinateurs de la Thèse

MM. RIVIÈRE, professeur ..... *Président*
BONNIN, professeur .....
MAHON, agrégé ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1943

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC. — **ASSESSEUR** : M. LABAT
DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ANDÉRODIAS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY
Clinique chirurgicale	PAPIN
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	N...
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET
Médecine légale et déontologie	LANDE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Physiologie	FABRE
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

MM. LACOSTE (Histologie), PERY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales), CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR
Physiologie	FRANCK
Médecine générale	PIECHAUD / N... / De GRAILLY / FONTAN / BROUSTET / DERVILLEE / SARIC / DUBARRY
Chirurgie générale	LOUBAT / MASSÉ

	MM
Chirurgie générale	DARGET / MAGENDIE / POUYANNE
Obstétrique	N... / MAHON
Ophtalmologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
Pharmacie	MESNARD / GRANGER
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	R. MANDOUL

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LOUBAT
Accouchements	MAHON
Puériculture	FAUGÈRE
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL
Médecine légale	DERVILLÉE
Urologie	DARGET
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...

	MM.
Physique médicale et pharmaceutique	N...
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU
Botanique	GIRARD
Cryptogamie	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	LIARD
Chimie biologique	TAYEAU

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON COUSIN JEAN LABAT

INGÉNIEUR CIVIL DE L'AÉRONAUTIQUE

INGÉNIEUR-DOCTEUR

Dont la vie trop brève me fut un très bel exemple. Faible gage de mon inaltérable affection.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A qui je dois tout. Qu'ils trouvent ici, avec le couronnement de leurs efforts, l'humble témoignage de mon amour filial et de mon éternelle reconnaissance en échange des lourds sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.

A MES ONCLES ET A MES TANTES

Auprès de qui j'ai toujours trouvé une chaude affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BALARD

ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX

CHIRURGIEN EN CHEF DE LA MATERNITÉ

Qui m'a inspiré ce travail, m'a toujours prodigué ses conseils éclairés et m'a initié à l'art obstétrical, avec l'hommage de ma vive reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE COLONIALE ET CLINIQUE DES MALADIES EXOTIQUES

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui m'a accueilli avec tant d'indulgence et de paternelle bonté comme externe dans son service et préparateur au laboratoire de Médecine Coloniale. Modeste témoignage de mon profond attachement.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur BONNIN
Monsieur le Docteur BOURSIER
Monsieur le Docteur BALARD
Monsieur le Docteur BLANCHOT
Monsieur le Professeur BEAUVIEUX
Monsieur le Docteur PESME
Monsieur le Professeur JOULIA
Monsieur le Professeur DAMADE

A MES JUGES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIVIÈRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE D'ACCOUCHEMENTS

ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage de ma respectueuse gratitude.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

Sulfamidothérapie préventive

DE

L'INFECTION PUERPÉRALE

Résultats obtenus à la maternité de Bordeaux
avec la carboxy-sulfamido-chrysoïdine

INTRODUCTION

La prophylaxie de l'infection puerpérale, but essentiel de l'obstétrique, n'a été entrevue que dans le cours du XIX[e] siècle.

Le premier, le Suédois CEDERSCHJGÖLD, en 1826, pensa à isoler les femmes malades et à désinfecter leurs voies génitales avec de l'eau chlorurée. Cette pratique passa inaperçue.

En fait, c'est le Hongrois Ignaz Philipp SEMMELWEISS qui, en 1847, prouva que la fièvre puerpérale provenait d'une inoculation septique et pouvait être évitée. A lui revient l'honneur d'avoir le premier institué dans son service les bases essentielles de la prophylaxie telle que nous la concevons actuellement :

— la désinfection des mains des médecins et des sages-femmes par le chlorure de chaux;

— l'isolement rigoureux dans un pavillon à part des femmes infectées.

Grâce à cette méthode, la mortalité baissa en un an à la Clinique Obstétricale de Vienne de 31 % à 1,27 %.

Ce fut ensuite, le 18 mars 1879, à la tribune de l'Académie de Médecine de Paris, l'immortelle communication de Pasteur, à la suite de laquelle Joseph Lister, chirurgien à la Royal Infirmary de Glasgow, oppose contre les germes des méthodes antiseptiques. Après six ans d'application et d'expérimentation, les résultats publiés révolutionnent le monde médical et les accoucheurs les plus renommés suivent sa trace.

En France, ce fut Tarnier le grand apôtre de l'antisepsie obstétricale.

Puis, petit à petit, sous l'influence de Döderlein, Walthard, Krönig et Menge en Allemagne, on s'attacha non pas à détruire les germes des voies génitales, mais à ne pas en apporter d'autres.

L'asepsie, dont la pratique nous est si commune aujourd'hui, venait enfin d'éclore. Grâce à elle, la mortalité par infection puerpérale baisse aussitôt. A l'hôpital Lariboisière avec le professeur Pinard, de 1882 à 1889, sur 12.580 accouchements, elle ne dépasse pas 0,39 %. A la clinique Tarnier, dans le service du professeur Budin, de 1899 à 1902, la mortalité moyenne par infection est de 0,28 %.

Après cette brusque décroissance, à l'heure actuelle, depuis une trentaine d'années, malgré les perfectionnements apportés aux méthodes d'asepsie, dans les maternités de tous les pays, la mortalité par infection puerpérale oscille autour de 0,20 % et représente un tiers à un quart de la mortalité globale des femmes enceintes, parturientes et accouchées.

Pour abaisser ce taux de « mortalité résiduelle », divers traitements prophylactiques ont été proposés.

On s'est d'abord adressé à la sérothérapie antistreptococcique. Mayer, en 1908, Pankow, en 1910, l'utilisent sans succès. En 1924, Robiolis, à la suite d'accouchements laborieux, injecte 40 à 50 cm^3 de sérum antistreptococcique de

l'Institut Pasteur. Dans l'ensemble, le sérum antistreptococcique administré à titre prophylactique n'a pas donné de résultats probants et plusieurs auteurs s'élèvent contre son emploi. Cela n'a rien d'étonnant car, pour être réellement efficace, la sérothérapie doit être pratiquée avant l'accouchement, ce qui est pratiquement impossible puisqu'on ignore sa date exacte. D'autre part, la multiplicité des agents de l'infection puerpérale et surtout le polymorphisme des espèces microbiennes nous autorisent à douter de la valeur préventive d'une méthode aussi spécifique que la sérothérapie antistreptococcique. Le même argument est du reste valable pour les vaccins.

Cependant, la vaccination antistreptococcique générale semble avoir bénéficié d'une faveur plus grande que la sérothérapie. Elle fut utilisée en 1917 par Joetten, en 1922 par Louros, en 1924 par Rubeska, en 1927 par Kelewitsch. En 1920, Legueux, Laffont et Chomé donnent les résultats peu démonstratifs qu'ils ont obtenus avec le lipo-vaccin de Le Moignic.

Plus récemment, en 1933, Le Lorier publie dans la *Revue Française de Gynécologie et Obstétrique* les résultats qu'il a obtenus avec le vaccin de Fisch, à staphylocoques, entérocoques et colibacilles, et dont l'action s'homologue aux thérapeutiques de choc. L'auteur est très enthousiaste de sa méthode.

Quoi qu'il en soit, les résultats de la vaccination générale antistreptococcique à titre prophylactique sont inconstants. Celle-ci présente, en outre, en obstétrique, un grand obstacle théorique. En effet, toute vaccination n'entraîne un état d'immunité qu'après huit à dix jours. Or, les infections puerpérales graves apparaissent dès le cinquième jour.

Pour remédier à cet inconvénient, on a associé la sérothérapie et la vaccinothérapie. Là encore, « efforts multiples et résultats peu probants. Cette méthode prophylactique semble stérile et son usage ne semble pas s'être généralisé. » (Wodon).

La vaccination locale a été également essayée. En 1924, Lévy-Solal et Simard l'utilisent. Ravina, en 1926, montre les bons résultats qu'il obtient avec « les pansements intra-utérins au filtrat de cultures de streptocoques ». En 1939, Pazzagli publie dans la *Clinica ostetrica e ginecologia* les résultats favorables obtenus par l'injection de vaccin dans l'épaisseur des parois vaginales, modifiant ainsi la technique de Spirito qui l'injectait dans la sous-muqueuse du col utérin.

Si la sérothérapie a encore quelques adeptes en Allemagne, la vaccinothérapie, par contre, connaît de moins en moins de vogue.

De tous les traitements prophylactiques, c'est sans nul doute la chimiothérapie qui a été la plus expérimentée.

Bouchard a essayé les injections d'eau chloroformée. Pankow, en 1910, pratique les injections d'acide nucléinique. En 1925, Beck fait baisser la morbidité par infection puerpérale à l'aide d'injections sous-cutanées de 6 centigrammes de nucléinate de soude. Mais aucun de ces procédés ne donne de résultats vraiment satisfaisants.

Plus récemment, Lemeland conseille les injections préventives d'éthers diphénoliques, évitant ainsi la chute du glutathion des globules sanguins et maintenant l'activité de la respiration des tissus.

On a également utilisé des substances chimiques ayant une action bactéricide *in vivo*. En 1917, de Hérain, Noiret et Chirié préconisent les injections intraveineuses de sulfate de cuivre à 1 pour 200. En 1925, Heptner conseille, après les accouchements compliqués, les injections de trypaflavine, puis de rivanol. Cette méthode jouit encore d'une certaine faveur en Allemagne.

Enfin, on s'est adressé aux arsénobenzènes. A Bordeaux, le novarsénobenzol et le sulfarsénol ont été particulièrement expérimentés. C'est ainsi qu'en 1924, le professeur Rivière, à la Clinique Obstétricale, utilise ces produits lorsque le travail est prolongé et lorsque des signes d'infec-

tion apparaissent. Il emploie le novarsénobenzol intraveineux à la dose de 0 gr. 15 tous les deux jours jusqu'à disparition des phénomènes infectieux. Quant au sulfarsénol, il est administré par voie sous-cutanée à la dose de 0 gr. 12 trois à quatre jours successifs.

Durant les quinze mois où ce traitement fut appliqué, il n'y eut dans le service aucun décès par infection puerpérale, alors que la mortalité était de 0,30 % dans les vingt-cinq années précédentes. La morbidité, par contre, resta sensiblement la même. Mais l'expérimentation ne portait que sur 1.129 accouchées, aussi était-il prématuré de conclure.

Ultérieurement, en effet, les résultats ne se poursuivirent pas avec la même satisfaction. On observa, en outre, certains incidents imputables au médicament, tels que des hématuries (Andérodias).

La multiplicité de ces traitements prophylactiques de l'infection puerpérale n'est-elle pas la preuve qu'aucun n'a donné, de façon constante, des résultats favorables ? Aucun n'a réussi à s'imposer dans la pratique courante. D'ailleurs, de graves reproches doivent leur être faits. Certains utilisent des produits toxiques, d'autres ne sont pas d'un usage courant, tous ont été utilisés dans des cas particuliers. Aucun d'eux ne répond à ce que doit être un traitement prophylactique satisfaisant aux conditions exigées par Tarnier : absolument général et rigoureusement systématique;

— d'une innocuité absolue, permettant son application d'emblée et sans examen préalable chez toute femme qui accouche, et écartant toute crainte de réaction secondaire fâcheuse;

— d'une action rapide et suffisante pour qu'il ne soit pas nécessaire de commencer la prémunition un temps donné avant le travail.

Avec les dérivés sulfamidés, d'apparition récente dans l'arsenal thérapeutique, ne possédons-nous pas ce médica-

ment simple, facile à manier, peu dangereux, réellement et rapidement actif ? Pour répondre à cette question, il nous faut envisager les résultats obtenus par les accoucheurs qui ont utilisé la sulfamidothérapie systématique dans la prévention de l'infection puerpérale, analyser ses avantages et ses inconvénients.

Tel est le but de notre travail, et nous basant sur l'expérimentation faite depuis près de cinq ans à Bordeaux par le docteur Balard dans son service de la maternité de Pellegrin, nous donnerons nos impressions sur cette méthode qui, si elle a de farouches partisans, est, de l'avis de certains, parfaitement inutile.

CHAPITRE PREMIER

La sulfamidothérapie préventive de l'infection puerpérale. Les divers corps utilisés. Les résultats obtenus. Critique de la méthode.

Le 15 février 1935, dans une communication parue dans la *Deutsche Mediz. Wochenschr.* sous le titre de « Contribution de la chimiothérapie dans les maladies bactériennes », le professeur Domagk, à la suite des travaux de Mietzsch et Klarer, montrait, le premier, l'action des colorants diazoïques sur les infections expérimentales à streptocoques de la souris. Depuis, l'essor considérable pris par la chimiothérapie montre la valeur géniale de sa découverte. Domagk utilise dans son expérimentation le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, spécialisé dès février 1935 sous le nom de streptozan, puis prontosil.

En mai 1935, Girard présentait le rubiazol première formule, identique au prontosil. En novembre 1936, ce produit était remplacé en France par le rubiazol deuxième formule. C'est le dérivé carboxylé de la sulfamido-chrysoïdine qui est bien étudié par Gley et Girard dans la *Presse Médicale* du 11 novembre 1936, et surtout dans la thèse du docteur Poulain inspirée par Gley : « Contribution à l'étude expérimentale de la sulfamido-chrysoïdine et de quelques-uns de ses dérivés. » (Paris, 1936).

Ces deux corps sont des azoïques, le second étant moins colorant que le premier.

Pendant ce temps, Fourneau, à l'Institut Pasteur, montre que la para-amino-benzène-sulfamide constitue le noyau actif de la sulfamido-chrysoïdine et est douée d'une action antistreptococcique. A partir de ce dérivé, la para-amino-phényl-sulfamide (1162 F, néo-coccyl, lysococcine, septoplix) est créée. Elle semble dix fois moins toxique pour la souris que le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.

Entre temps, Goissedet et ses collaborateurs découvrent que le dérivé N-benzylé de l'amino-benzène-sulfamide possède une grande activité sur la septicémie expérimentale de la souris. Ce nouveau produit, mieux toléré par les organismes, est le benzyl-4-amino-benzène-sulfamide, 46 R. P., spécialisé sous le nom de septazine.

Plus récemment, sont apparus deux dérivés : le 1399 F (rodilone) obtenu par blocage de la fonction amine, et le 693 (dagénan) dans lequel cette fonction est remplacée par une fonction amine organique (amino-pyridine).

Enfin, tout dernièrement, la liste des corps sulfamidés s'est enrichie de dérivés thiazolés : le para-amino-benzène-sulfamido-thiazol (2090 R. P. ou thiazomide) et le para-amino-phényl-sulfamido-thiazol aluminique (640 M ou lysothiazol).

Nous disposons donc de deux ordres d'antistreptococciques sulfamidés : les corps colorants et les corps blancs qui semblent moins toxiques.

Dans la prophylaxie de l'infection puerpérale, les azoïques, la para-amino-phényl-sulfamide et la benzyl-amino-benzène-sulfamide ont été les seuls bien étudiés, les autres étant d'apparition trop récente pour avoir pu être utilisés sur une grande échelle.

Les corps colorants ont été les premiers en date employés, et cela dans un but curatif. De toutes les publications, il faut retenir le travail de Colebrook et Kenny (Treatment with prontosil of perperal infections one to

hemolitic streptococci, *The Lancet,* 3 décembre 1936). Sur 64 cas d'infections puerpérales sérieuses, la mortalité n'a été que de 4,7 % alors qu'auparavant, depuis 1931, pour des cas semblables, elle oscillait entre 16,6 % et 31,6 %.

Mais les travaux expérimentaux de Levaditi et Vaisman attirèrent l'attention sur la valeur préventive de la sulfamido-chrysoïdine chez la souris, plus grande que sa valeur curative.

En France, le docteur Lacomme rapportait à la séance de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de 1936 (*Bulletin* n° 7) les premiers résultats d'une expérience faite dans le service du professeur Couvelaire à la clinique Baudelocque, expérience d'abord restreinte et purement curative depuis juin 1935, puis systématique à titre préventif depuis octobre de la même année. Plus tard, à la séance de juin 1937 de la même société (*Bulletin* n° 6), il donnait les résultats de près de deux années de traitement prophylactique. Ce traitement, il l'applique systématiquement à toutes les femmes, même cardiaques, néphropathiques ou bacillaires, dès leur arrivée à la salle de travail et le prolonge pendant les cinq jours qui suivent l'accouchement. Il a d'abord utilisé le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine dont il donnait 2 grammes par jour. Depuis novembre 1936, il se sert de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine, expérimentalement plus active, et il en administre 1 gr. 60 par jour, soit 8 comprimés à 0 gr. 20.

L'auteur est très enthousiaste de sa méthode. En effet, la statistique, très bien étudiée dans la thèse de Malet (Paris, 1937), est en faveur de la chimiothérapie préventive. Les chiffres sont interprétés en comparant ceux de l'année où a été faite l'expérimentation et ceux des neuf années précédentes.

La proportion des infections a été notablement inférieure durant le traitement prophylactique :

132 p. 1.000 infections bénignes au lieu de 213 p. 1.000;
1,94 p. 1.000 infections graves au lieu de 8,90 p. 1.000.

La mortalité par infection puerpérale franche contractée dans le service est tombée à 0, au lieu de 1,6 p. 1.000. La mortalité globale par infections indéterminées ou complexes tombe de 2,1 p. 1.000 à 0,5 p. 1.000. Dans l'ensemble, les infections puerpérales ont été, pendant la période soumise à l'expérience de la prophylaxie, à la fois moins nettement nombreuses et moins graves que dans les années précédentes les plus favorisées.

Toutefois, les phlébites, loin de participer au recul général, ont nettement augmenté : 7,10 p. 1.000, au lieu de 4 p. 1.000. Ce fait est important, car les risques de mort par embolie se trouvent ainsi augmentés. Peut-être s'agit-il là d'infections qui en l'absence de traitement préventif auraient été plus graves, et qui en raison de leur atténuation se sont localisées dans les veines. Cette recrudescence des phlébites ne semble pas devoir être attribuée au traitement lui-même, déclare Lacomme, mais ce n'est pas l'avis de tous les auteurs.

En définitive, si Malet ne peut pas conclure scientifiquement, il fait remarquer :

— qu'aucun fait ne s'inscrit en faux contre l'efficacité du pouvoir préventif du médicament dans les formes non phlébitiques de l'infection puerpérale;

— que les statistiques sont favorables à l'emploi de ce médicament;

— que le service d'isolement a totalement changé de physionomie. « Alors que dans les années précédentes, il y avait presque toujours dans les chambres d'isolement une, voire même plusieurs malades, qui, avec leur température continue et leurs grands frissons, réalisaient le tableau bien connu des grandes infectées et à propos desquelles se posait chaque matin la question de leur survie ou de leur mort, nos visites quotidiennes depuis un an ne nous montrent rien de semblable. »

A la suite de la première communication de Lacomme, le professeur Le Lorier décide d'appliquer le même trai-

tement à la maternité de Port-Royal. Il utilise la carboxy-sulfamido-chrysoïdine, de la même façon qu'à Baudelocque. Les opérées obstétricales, césariennes et pelvitomies, ainsi que les avortées, sont exclues de la statistique qu'il publie à la Société Royale Belge de Gynécologie et Obstétrique de juin 1939. Les résultats obtenus sont interprétés en comparant les taux de mortalité et de morbidité par infection puerpérale observées dans le service du 1er novembre 1935 au 31 octobre 1936, où il n'a pas été fait de prévention par les sulfamides, avec ceux du 1er novembre 1936 au 31 octobre 1937, période durant laquelle la prophylaxie a été systématique.

La comparaison est saisissante :

Mortalité par infection puerpérale.....	0,8 °/₀₀	au lieu de	3,2 °/₀₀
Infections sévères	2	—	26
Infections légères	77	—	60
Lymphangites du sein	36	—	61
Phlébites	5	—	8
Pyélonéphrites	18	—	72

Et Le Lorier déclare : « La conclusion qui se dégage de cet ensemble de faits est l'action préventive très nette et très efficace des sulfamides qui se traduit par une forte réduction de la mortalité, une très forte réduction du nombre des infections diverses que l'on peut observer dans une maternité active. Par contre, je n'ai noté aucune action vraiment nette des sulfamides employés à titre curatif dans des infections puerpérales graves où le traitement préventif n'avait pas été institué. »

Ainsi, pour ces deux auteurs, la chimiothérapie prophylactique et systématique de l'infection puerpérale par les dérivés azoïques semble réellement efficace.

Après les corps colorés, les corps blancs ont été également employés. Colebrook, Foulis et Bar donnent les résultats obtenus avec le prontosil album (1162 F) à titre curatif.

Au point de vue préventif, en France, quelques auteurs ont donné leur impression sur l'activité des corps blancs. C'est tout d'abord le docteur Ravina, à la même séance de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie où le docteur Lacomme exposait ses résultats avec le rubiazol. Il y a fait part de son impression sur la benzyl-amino-benzène-sulfamide (septazine) qu'il utilise de la même manière et qui, à la maternité de l'hôpital Lariboisière, a eu le même rôle. Dans le *Paris Médical* du 19 décembre 1936, il insiste sur les bons résultats qu'il a obtenus.

Le docteur Daléas, professeur de clinique obstétricale à Hanoï, dans le *Bulletin de la Société de Médecine et de Chirurgie d'Indo-Chine* (janvier 1937), se montre favorable au même produit tant au point de vue curateur que prophylactique.

A Lyon, Voron, Pigeaud et Burthiault ont pratiqué, dans une première série d'expériences du 1er mai 1936 au 1er mai 1937, une prophylaxie limitée, donnant 2 gr. 50 par jour pendant trois jours de benzyl-amino-benzène-sulfamide une semaine sur deux. Dans ces conditions, la morbidité par infection puerpérale a diminué de 2,2 % à la Clinique Obstétricale de Lyon : alors que pour les femmes non traitées elle est de 11,3 %, elle s'abaisse pour les femmes traitées à 9,1 %. Durant les mois de mars, avril et mai 1939, les mêmes auteurs donnent à toutes les femmes sans exception 10 grammes de para-amino-benzène-sulfamido-pyridine (dagénan) pendant cinq jours. A la suite de ce traitement, le taux de la morbidité n'est plus que de 7 %.

Et Lamotte conclut dans sa thèse (Lyon, 1937) que si les résultats sont peu concluants dans la première expérience, c'est que, sans doute, les doses employées étaient trop faibles.

De 1936 à 1938, le docteur Courtois, au Centre Obstétrical de Saint-Germain-en-Laye, donne systématiquement de la septazine après chaque accouchement, dès qu'il y a la moindre cause d'infection : travail lent, forceps,

manœuvre intra-utérine, version, délivrance artificielle. A la suite de cette expérimentation, le docteur Courtois pouvait dire : « L'emploi systématique de septazine a marqué la fin de la hantise de l'infection puerpérale à streptocoque, qui a disparu des services d'accouchements. »

A la clinique Tarnier, sous les directives du professeur agrégé Lantuéjoul, un essai de traitement prophylactique est tenté, de janvier à octobre 1937. Une femme sur deux reçoit 4 grammes de benzyl-amino-benzène-sulfamide dès l'entrée à la salle de travail pendant cinq jours. Les cinq jours suivants elle ne reçoit que 2 grammes.

Les résultats obtenus sont rapportés dans la thèse de Picot (Paris, 1937) :

— 15 accouchées sur 479 ayant pris de la septazine ont fait de l'infection puerpérale, soit 3,13 % ;

— 97 accouchées sur 696 qui n'ont reçu aucun traitement prophylactique ont fait de l'infection puerpérale, soit 13,93 %.

« Bien qu'il nous paraisse difficile de conclure à l'heure actuelle de façon certaine, déclare Picot, les résultats acquis semblent encourageants. »

Mais les essais ont été poursuivis à la clinique Tarnier et, à la suite de ceux-ci, les résultats obtenus ont été bien moins concluants. A tel point que le professeur agrégé Lantuéjoul déclarait tout récemment à la séance du 7 décembre 1942 de la Société de Gynécologie et d'Obstétrique de Paris :

« Il nous est apparu, par la suite, que femmes traitées et femmes non traitées se comportaient de la même façon dans les suites de couches et nous avons abandonné la méthode. S'il y avait eu dans notre esprit un doute favorable, même léger, il est bien évident que nous aurions continué nos essais. L'expérience de la clinique Tarnier, 1937-1938, ne peut donc, à aucun titre, être citée en faveur de la chimiothérapie préventive de l'infection puerpérale. »

En 1939, Messaoud Belkahla rapporte la statistique de

la maternité de Constantine dans le service du docteur Lavillat pour l'année 1938-1939, durant laquelle le néo-coccyl a été donné à titre prophylactique. Dans les cas de rupture prématurée des membranes, le traitement est commencé aussitôt, parfois avant tout début de travail. Il est poursuivi pendant le travail et les cinq premiers jours des suites de couches. Dans les cas de rupture tempestive, le traitement est seulement commencé après l'accouchement et poursuivi pendant les cinq jours suivants. La dose de para-amino-phényl-sulfamide administrée est de 2 grammes par jour. Grâce à ce traitement, la morbidité par infection puerpérale, qui atteignait régulièrement les années précédentes 8 et 9 %, s'est trouvée abaissée à 3,1 %.

Enfin, depuis le début de l'année 1940, le professeur agrégé Guéniot a expérimenté l'emploi systématique de la para-amino-phényl-sulfamide à titre préventif après les accouchements à la maternité de l'hôpital Bretonneau. La dose a été de 2 grammes le premier jour après l'accouchement, puis 1 gr. 50 et 1 gramme jusqu'à la fin de la première semaine. Dans les cas où il y avait un commencement d'infection ou des raisons plus marquées de craindre celle-ci, la dose initiale a été de 3 grammes.

Le docteur Guéniot publie les résultats obtenus dans la *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique* de janvier-février 1941. Il conclut :

« Chez les 1.115 accouchées ayant subi le traitement préventif de l'infection par les sulfamides depuis une dizaine de mois, la mortalité a été nulle et la morbidité par infection puerpérale a été elle-même remarquable par la bénignité des cas, le peu d'importance habituel et le peu de durée de la fièvre, la fugacité habituelle des symptômes, enfin la disparition des cas d'infection sérieuse dont nous étions habitués à observer quelques cas il y a encore peu d'années. »

A l'étranger, de nombreux essais ont été faits sur la sulfamidothérapie préventive en obstétrique. Malheureu-

sement, les circonstances actuelles ne nous ont pas permis d'avoir à leur sujet une documentation suffisante. Signalons cependant que, dans la *Comunicacion de la Sociedad de Ostetrica y Ginecologia de Buenos-Ayres* du 25 août 1937, Léon et Ferrari ont publié les résultats très satisfaisants obtenus à la clinique Eliseo Canton, de Buenos-Ayres, à l'aide du rubiazol et de la septazine.

Dans tous les pays et en France, en particulier, bien d'autres communications ont été publiées en faveur de ce mode de prophylaxie de l'infection puerpérale. Mais leurs auteurs n'ayant pas fait une prévention vraiment systématique, elles perdent, à notre avis, de leur intérêt.

Les quelques statistiques que nous venons de rappeler semblent prouver dans l'ensemble l'efficacité des sulfamides dans la prophylaxie obstétricale. Elles ont cependant soulevé des critiques et bon nombre d'accoucheurs n'ont pas été convaincus.

La plus grande objection, absolument irréfutable, qu'on puisse leur faire est de porter sur un espace de temps trop court, sur un nombre insuffisant d'observations. Dans ces conditions, les arguments statistiques ne peuvent pas être décisifs. C'est ainsi que Le Lorier, en prenant la parole à propos de la communication de Lacomme, a estimé qu'on ne pouvait avoir une certitude avant d'avoir recueilli au minimum dix mille observations, réparties sur plusieurs années.

D'autre part, certaines statistiques émanant de maternités où n'a été fait aucun traitement prophylactique par les sulfamides, révèlent, durant les mêmes périodes où l'expérimentation a été faite dans d'autres centres obstétricaux, un abaissement de la mortalité et de la morbidité par infection puerpérale. C'est ainsi que le docteur Bernard déclare dans *le Scalpel* du 19 août 1939 : « Si nous ne pouvons donner des statistiques étendues sur l'emploi des

sulfamides, nous pourrions en donner d'aussi intéressantes sur le non emploi de ces produits et montrer que le taux de morbidité par infection puerpérale à la maternité de l'hôpital Saint-Pierre se tient aux environs de 10 %, ces infections étant formées en majeure partie d'endométrites sans gravité, et que le taux de la mortalité par infection puerpérale est infime et n'atteint pas 2 p. 1.000. »

Toujours au même point de vue, le docteur Sureau a rapporté à la séance du 9 novembre 1942 de la Société de Gynécologie et d'Obstétrique de Paris les résultats obtenus dans un hôpital public de banlieue où aucun traitement prophylactique spécial n'a été employé. La statistique porte sur 2.226 accouchements étendus sur quatre années, et dans l'ensemble elle est superposable avec celle publiée par Lacomme avec traitement préventif. Le pourcentage des infections puerpérales graves a même été moins important à l'hôpital de Créteil sans prévention par les sulfamides qu'à la clinique Baudelocque où la prophylaxie a été mise en œuvre : 1,34 p. 1.000 d'une part, et 2,26 p. 1.000 d'autre part. Et le docteur Sureau conclut : « Sans traitement prophylactique proprement dit, on peut prétendre aux mêmes résultats favorables qu'avec l'usage d'une prophylaxie nettement orientée dans un sens thérapeutique. »

Cet argument n'a pas, à notre point de vue, une valeur absolue, car les divers services d'obstétrique ne recrutent pas forcément les mêmes catégories de femmes et surtout fonctionnent suivant des modalités différentes, avec des méthodes, un personnel différents. Dans ces conditions, il ne semble pas logique de comparer leurs statistiques respectives.

D'aucuns estiment, d'autre part, que les sulfamides sont des produits dangereux et, tenant compte de la toxicité de ces médicaments, sont absolument opposés à leur emploi systématique (Bernard, *le Scalpel,* 19 août 1939).

Quels accidents ont-ils donc provoqués ?

Courtois, dans le *Journal des Praticiens* du 10 octobre 1936 et du 2 juillet 1938, déclare que les colorants azoïques ont donné des incidents parfois sérieux : fièvre, céphalée, crises douloureuses vésiculaires, état syncopal, hypothermie, paresthésies des extrémités. D'autre part, une étude plus approfondie de ces produits a montré un très sérieux inconvénient pour l'obstétrique : les troubles de la crase sanguine qu'ils entraînent semblent favoriser les thromboses veineuses. Deux cas ont même abouti à l'œdème aigu pulmonaire.

Ce fait pourrait peut-être expliquer la recrudescence des phlébites observée par Lacomme.

Pour toutes ces raisons, le docteur Courtois utilise la septazine dont la marge de sécurité lui paraît plus grande et l'efficacité plus nette.

Lambillon et Petermans, de leur côté, prétendent avoir constaté des cas graves d'anémie due aux azoïques.

Par contre, Lacomme, au cours de son expérimentation, n'a noté aucun accident. Quelques vomissements, un peu d'intolérance gastrique et parfois un peu de diarrhée sont les seuls incidents observés (Malet).

Aux doses qu'il emploie, sur 3.500 accouchements, Le Lorier n'a jamais observé d'accident toxique si minime soit-il, seule une légère coloration de la peau et des urines.

Leon et Ferrari, à la suite de leur expérience à la clinique Eliseo Canton de Buenos-Ayres, déclarent en outre :

« Après l'administration par voie buccale des dérivés azoïques, nous n'avons pas noté d'accidents. Nous avons seulement enregistré des troubles digestifs sans gravité : chez certains malades, diminution de l'appétit, chez deux ou trois quelques vomissements pendant l'accouchement. Chez aucune des parturientes nous n'avons eu à regretter une influence préjudiciable sur le sang, ni sur le foie, ni sur les reins.

« Chez les accouchées traitées, dans le sang le nombre des globules rouges n'a pas diminué, pas plus que la quantité d'hémoglobine. Seul, le nombre des lymphocytes a légèrement augmenté. Il n'est pas apparu d'albuminurie chez les femmes qui n'en avaient pas antérieurement; par contre, chez les accouchées qui présentaient des quantités modérées d'albumine au commencement de la chimiothérapie, on constata, dans le cours de celle-ci, que l'albumine diminuait graduellement. »

Les corps blancs eux aussi ont été accusés de provoquer des incidents fâcheux.

Picot rapporte qu'à la clinique Tarnier il y a eu des dermatoses toxiques dans une proportion de 2,5 %. Les dosages d'urée et les constantes d'Ambard pratiquées dans ces cas ont donné des chiffres normaux, à l'exception d'un seul où il y a eu une hyperazotémie légère et transitoire. Mais avec l'emploi de doses plus faibles de septazine ces incidents ont disparu.

Par ailleurs, à la suite des travaux de Frost, Discombe, Archer et Eaton (*The Lancet,* 1937), signalant des cas de cyanose par sulfhémoglobinémie ou méthémoglobinémie au cours du traitement par les sulfamidés, il a été entrepris, à la clinique Tarnier, une série d'examens spectroscopiques systématiques du sang des accouchées traitées prophylactiquement par la septazine et en particulier de celles qui présentaient les signes d'intolérance que nous venons de décrire. En aucun cas, on n'a pu déceler dans le sang la présence de méthémoglobine.

Picot ajoute enfin que la benzyl-amino-benzène-sulfamide n'a jamais manifesté une action toxique sur le fœtus.

Messaoud Belkahla signale avec le 1162 F, utilisé à doses fortes, de la céphalée, des petits troubles digestifs, une légère torpeur et de la cyanose des lèvres et des extrémités chez les accouchées ayant reçu le médicament. Ces accidents ont toujours été bénins.

Lamotte, dans sa thèse (Lyon, 1937), fait remarquer que

la chimiothérapie préventive par la septazine s'est montrée, lors de l'expérimentation, d'une innocuité absolue, qu'elle n'a provoqué ni accidents, ni incidents.

Donc, l'argument de la toxicité des sulfamides ne semble pas probant et, dans la plupart des services où ils ont été utilisés, les incidents bénins qui ont été observés n'ont été, en aucun cas, une contre-indication à leur emploi aux doses prophylactiques.

Enfin, une dernière critique s'attaque au principe même de la méthode qui, n'obéissant pas aux règles d'emploi habituelles des sulfamides, ne paraît pas constituer le prototype des thérapeutiques à utiliser dans la prophylaxie de l'infection puerpérale.

C'est ainsi que tout dernièrement, à la séance du 9 novembre 1942 de la Société de Gynécologie et d'Obstétrique de Paris, le docteur Sureau a donné les raisons qui, à son avis, semblent militer en faveur d'une révision de l'usage des sulfamides à titre préventif.

« Pour être efficace, dit-il, la sulfamidothérapie doit être d'emblée massive. Le principe même de cette méthode est de réaliser au contact des germes un concentration suffisante. Si celle-ci n'est pas atteinte, le résultat est nul. Les sulfamides agissent par le mécanisme d'une action bactériostatique par action directe sur le germe, ils ne provoquent pas les défenses de l'organisme. Les doses employées à titre prophylactique sont pratiquement dénuées de toute action bactériostatique. »

Ceci est vrai dans les cas d'infection confirmée, lorsque les sulfamides sont employés à titre curatif, mais rien ne prouve qu'il faille suivre les mêmes règles pour faire une prophylaxie rigoureuse, c'est-à-dire attaquer les germes dès leur arrivée soit dans la plaie placentaire, soit dans toute autre porte d'entrée, ou bien dès leur pullulation, s'ils existaient déjà dans l'organisme.

Pour Levaditi et Vaisman, c'est le nombre de germes auxquels l'organisme doit faire face qui compte avant tout,

Dans ces conditions, il est logique de penser que les doses de sulfamides à administrer pour assurer la bactériostase, lorsque l'infection est latente, n'ont pas besoin d'être aussi fortes que lorsque l'infection est généralisée.

D'ailleurs, si, aux doses prophylactiques, l'action bactériostatique est moindre, elle est peut-être suffisante cependant pour prévenir l'infection puerpérale ou tout au moins pour en atténuer la gravité.

En effet, un des facteurs principaux de gravité des infections puerpérales est leur précocité d'apparition. Donc, si les sulfamides immobilisent les microbes durant quelques jours, lorsque ceux-ci apparaîtront plus nombreux et plus virulents, ils auront à leur disposition pour se développer un terrain moins fertile :

— d'une part, la plaie placentaire aura diminué d'importance et sera en voie de cicatrisation; les risques d'ensemencement seront ainsi moins grands;

— l'anergie gravidique, d'autre part, qui est au maximum vers les deuxième et quatrième jours, tendra à diminuer, donc les processus normaux de défense de l'organisme suffiront peut-être à annihiler les germes microbiens.

Le docteur Sureau déclare ensuite que la sulfamidothérapie ne doit pas être progressive, mais toujours dégressive sous peine d'accidents graves. C'est, à son point de vue, le reproche le plus important que l'on puisse faire à l'usage prophylactique des sulfamides. « Lacomme, dit-il, a, en effet, vu apparaître chez certaines accouchées, et malgré le traitement prophylactique sulfamidé, des états infectieux alarmants. A ce moment il a intensifié les doses. Là est précisément le danger, car des accidents graves peuvent nous forcer à arrêter cette thérapeutique dans le moment même où elle pourrait être efficace. »

A cela Lacomme réplique : « Les petites doses données à titre prophylactique ne m'ont jamais empêché d'user ensuite de doses massives à titre curatif. J'ai employé le

rubiazol presque exclusivement et n'ai jamais vu aucun inconvénient à intensifier ainsi les doses lorsque l'évolution semblait l'exiger. »

Quoi qu'il en soit, le problème reste entier.

Dans ces cas particuliers, le danger serait, à notre sens, l'accoutumance de l'organisme au médicament, la création d'un état de sulfamido-résistance. La question n'a pas été suffisamment étudiée pour que nous puissions en parler abondamment. Il semble toutefois que cet état n'existe que pour un produit déterminé et qu'un dérivé différent puisse être ultérieurement efficace. Il est d'ailleurs bien difficile de savoir s'il ne s'agit pas, en fait, d'une sulfamido-résistance primitive, ainsi que de nombreux cas en ont été observés.

Comme toute méthode relativement récente, la sulfamidothérapie préventive de l'infection puerpérale a des partisans, des adversaires et reste encore très discutée.

L'impression que l'on retire de cette étude est plutôt favorable. Il semble que dans la majorité des services où elle a été appliquée, la morbidité et la mortalité par infections des suites de couches ont notablement diminué sans causer, en contre-partie, d'inconvénients. Coïncidences peut-être, mais coïncidences trop fréquentes pour que seule une heureuse diminution de virulence du « génie épidémique » soit en cause.

Pour aider à se former une opinion sur ce sujet, nous allons verser aux débats l'expérimentation tentée à la maternité de Bordeaux par le docteur Balard.

CHAPITRE II

Utilisation de la sulfamidothérapie préventive à la maternité de Pellegrin. Les chiffres obtenus. Interprétation des résultats.

Depuis le 1er septembre 1938, le docteur Balard a institué, dans son service de la maternité de Pellegrin à Bordeaux, le traitement prophylactique de l'infection puerpérale par les sulfamides. Le produit employé est la carboxy-sulfamido-chrysoïdine ou rubiazol deuxième formule. Le médicament est administré *systématiquement* à toute femme dès son admission à la salle de travail. Les parturientes présentant des affections médicales, néphropathies, cardiopathies, bacillose ou autres maladies générales, ne font pas exception à la règle.

La dose de rubiazol employée est de 1 gr. 20 par jour, soit 6 comprimés à 0 gr. 20, dès l'instant où le travail se déclenche ou, tout au moins, dès l'entrée à la salle de travail, et cette dose journalière est répétée pendant cinq jours. La dose totale ingérée est donc de 6 grammes. Elle est invariablement la même quel que soit l'acte obstétrical : accouchement normal, forceps, manœuvre intra-utérine, version, délivrance artificielle. Cette dose ne sera augmentée, ou l'administration du médicament prolongée, que s'il se déclare des complications infectieuses.

Dans les cas de rupture prématurée des membranes, le traitement, commencé avant le travail, dès la perte de

liquide amniotique, est continué jusqu'après l'accouchement et poursuivi, comme chez les autres parturientes, les cinq premiers jours du *post-partum*.

Ainsi certaines femmes ont absorbé de fortes doses de médicament avant d'accoucher si elles ont perdu les eaux avant le travail ou lorsque celui-ci a été long, tandis que d'autres, arrivées tardivement ou accouchées très vite, en ont reçu très peu.

Quoi qu'il en soit, toutes les parturientes, à l'exception de celles accouchées pendant le transport à la maternité et pour lesquelles la médication a été commencée aussitôt après la délivrance, toutes ont été traitées avant l'accouchement.

Pour juger des résultats obtenus par ce traitement, seule la méthode comparative nous paraît logique. Aussi allons-nous mettre en parallèle une période comprise entre le 1er septembre 1938 et le 31 mars 1943 durant laquelle le rubiazol a été administré à titre préventif, avec une période de même durée, du 1er février 1934 au 31 août 1938, période pendant laquelle le traitement n'a pas été appliqué, et comparer les taux respectifs de la mortalité et de la morbidité observées dans le service. A part l'emploi du rubiazol, le service fonctionnait dans des conditions identiques durant les deux périodes, avec le même personnel de maîtresses sages-femmes qui surveillaient les élèves à la salle de travail et sans qu'aucune modification importante ait été apportée aux méthodes employées.

Etablir une statistique quelle qu'elle soit n'est pas toujours chose facile. Ce l'est encore moins lorsqu'il s'agit de donner respectivement des chiffres de la morbidité par infection puerpérale. Tous ceux qui se sont attachés à cette question ont éprouvé la même difficulté. Elle tient au fait qu'il est pratiquement impossible de savoir, par le seul examen d'une courbe de température et la lecture de quelques mots d'observation, où commence vraiment l'infection puerpérale.

Le Congrès de la Fièvre puerpérale, qui siégea à Strasbourg en 1923, a décidé qu'abstraction faite de la température qui se produit pendant les vingt-quatre heures suivant l'accouchement, toute température, centrale de préférence, dépassant 38° une fois et persistant pendant plus de douze heures doit être considérée comme pathologique.

Quant à nous, pour établir le taux de la morbidité, nous avons suivi à quelque chose près la règle définie par Fabre à Lyon; est considérée comme atteinte d'infection puerpérale toute femme qui, en dehors d'infections caractérisées (infections mammaires, pyélonéphrite, angine, fièvre éruptive, etc.), a présenté une élévation thermique dépassant une seule fois 38° (température axillaire) ou trois fois 37°5, et ceci sans tenir compte de la température des premières vingt-quatre heures qui suivent l'accouchement, car cette hyperthermie est trop fréquente, d'origine variable et très souvent sans conséquence.

Certes, ceci est très arbitraire et nombre de parturientes qui font dans les suites de couches une aussi faible élévation thermique ne sont pas des infectées. Mais cela n'a pas d'importance. Ce qui compte pour nous, c'est de pouvoir juger de l'évolution dans le temps du taux de la morbidité, et ce moyen de définir les cas morbides a cet avantage d'être toujours comparable à lui-même.

Une autre difficulté s'est offerte à nous. Comment classer les infections puerpérales ? Suivant leur durée d'où semble découler la gravité, ou bien selon leur généralisation ou leur localisation ?

Lacomme envisage trois grands groupes d'infections puerpérales :

— les infections bénignes, qui groupent toutes les femmes dont la température a atteint ou dépassé 38° au moins une fois pendant les suites de couches. Ce sont des cas vraiment légers, d'évolution courte, sans frissons, sans altération de l'état général;

— les infections graves, se subdivisant en infections puerpérales franches et en infections douteuses ou complexes que la clinique se refuse à reconnaître comme des infections puerpérales, mais pour lesquelles elle ne fournit pas non plus de diagnostic satisfaisant;

— enfin, les phlébites.

D'autres auteurs distinguent des infections de courte durée, des infections de durée moyenne et des infections prolongées.

Picot, enfin, considère trois grandes classes :

— les accouchées dont la température s'est élevée entre 38° et 38°5;

— les accouchées dont la température s'est élevée entre 38°5 et 39°;

— celles, enfin, dont la température a dépassé 39°.

Etant donnée la façon par trop arbitraire dont sont établies ces classifications, nous avons préféré diviser les divers cas d'infections puerpérales selon qu'elles sont généralisées ou localisées.

Mais la chose n'est cependant pas facile. C'est ainsi que nous nous sommes trouvés dans l'impossibilité de faire le départ, d'après les observations et les feuilles de température, entre les infections généralisées bénignes, les endométrites et les infections basses. Aussi avons-nous réuni en un seul groupe ces trois formes d'infections du *post-partum*.

Nous donnons donc un tableau dans lequel sont comparés, pour les deux périodes envisagées, les chiffres de la mortalité globale et ceux de la mortalité par infection puerpérale, ainsi que le nombre et le taux des différentes formes d'infections par rapport au nombre total d'accouchements. Entrent également dans ces statistiques les chiffres concernant les césariennes pratiquées durant les deux périodes et celles dont les suites opératoires ont été suivies d'une élévation de température. Enfin, compte est

tenu, bien que cela n'ait aucune valeur au point de vue qui nous intéresse, des infections multiples (fièvres éruptives, bacillose, maladies infectieuses, angines, etc.) dont ont été atteintes les parturientes. Nous classons ces cas sous la rubrique : « Infections diverses non liées au *post-partum.* »

(Voir tableau ci-après.)

Le nombre d'accouchements a été sensiblement le même durant les deux périodes, ce qui donne plus de valeur à la comparaison.

La mortalité globale a été à peu près de la même importance au cours de ces deux périodes, mais cela n'offre qu'un intérêt minime pour le sujet qui nous concerne. Par contre, la mortalité par infection puerpérale, la seule qui compte pour nous, a diminué dans la proportion du simple au double avec l'emploi de la sulfamidothérapie préventive :

— **0,14** %, au lieu de **0,27** % par rapport au nombre total d'accouchements;

— **2,27** %, au lieu de **4,28** % par rapport à la mortalité globale.

Quant aux infections généralisées graves, leur taux baisse de **0,85** % à **0,22** %, presque des trois quarts. Les salpingites et métro-annexites ont diminué dans la même proportion : **0,14** %, au lieu de **0,55** %.

Le taux des infections légères, endométrites ou infections basses, tombe de **15,31** % à **6,14** %.

Il est à noter que nous avons chargé au maximum les pourcentages de ces infections du *post-partum* pour la période d'expérimentation. C'est ainsi que nous n'avons tenu aucun compte des femmes arrivées dans le service déjà infectées. Pour elles, le traitement n'a pu être prophylactique et si nous les avions rigoureusement exclues de

TABLEAU COMPARATIF

DES RÉSULTATS OBTENUS AVEC ET SANS L'EMPLOI DE RUBIAZOL

	SANS RUBIAZOL 1er Février 1934 - 31 Août 1938	AVEC RUBIAZOL 1er Septembre 1938 - 31 Mars 1943
Nombre d'accouchements	3.264	3.501
Suites de couches physiologiques	2.312 **70,83 %**	2.792 **79,74 %**
Mortalité globale	21 **0,64 %**	22 **0,67 %**
Mortalité par infection puerpérale	9	5
Par rapport à la mortalité globale	**4,28 %**	**2,27 %**
Par rapport au nombre d'accouchements.	**0,27 %**	**0,14 %**
Infections généralisées graves	28 **0,85 %**	8 **0,22 %**
Infections légères, endométrites ou infections basses	500 **15,31 %**	215 **6,14 %**
Phlébites	26 **0,79 %**	20 **0,57 %**
Salpingites ou métro-annexites	18 **0,55 %**	5 **0,14 %**
Pyélonéphrites du *post-partum*	22 **0,67 %**	5 **0,14 %**
Infections mammaires	228 **6,98 %**	290 **8,28 %**
Infections diverses non liées au *post-partum.*	60 **1,83 %**	97 **2,77 %**
Césariennes :		
Chiffre global	161 **4,93 %**	91 **2,59 %**
Avec suites fébriles	95 **59,00 %**	49 **53,84 %**

notre statistique, les chiffres obtenus durant la période d'expérimentation auraient été encore plus faibles.

La diminution de ces divers cas d'infection puerpérale a été tellement sensible que la physionomie du service s'en est trouvée modifiée depuis l'emploi de la chimiothérapie prophylactique par le rubiazol. Alors que dans les années précédentes on voyait en observation, dans le pavillon d'isolement, des septicémies puerpérales classiques que l'on évacuait ensuite sur le service de Canolle, à l'heure actuelle, rien de semblable. Les chambres d'isolement ne sont plus occupées que par des cas fébriles bénins, le plus souvent d'origine mammaire, à tel point que pour l'enseignement aux élèves sages-femmes il est bien difficile au docteur Balard de faire des leçons cliniques sur les suites de couches pathologiques, tellement les cas ont diminué de nombre et d'intensité, et tellement ils sont peu caractéristiques par leurs signes physiques.

Les phlébites se sont révélées elles aussi un peu moins fréquentes durant la période d'expérimentation : **0,57** %, au lieu de **0,79** %. Ceci n'est pas conforme aux constatations faites par Lacomme et semble prouver, au contraire, que le rubiazol ne favorise pas les thromboses veineuses.

D'ailleurs, l'évolution de ces phlébites a été totalement différente, avec l'emploi de l'azoïque à titre préventif, de celle des phlébites observées les années précédentes.

Dans la majorité des cas, les signes généraux ont été insignifiants et l'évolution plus courte. L'élévation du pouls et de la température, importante le premier jour, a disparu, dans la plupart des observations, dès le deuxième ou troisième jour. Les signes physiques même ont été moins importants. Quant aux complications, elles ont été moins fréquentes durant la période de sulfamidothérapie préventive; aucune embolie mortelle n'a été signalée, alors que dans la première période deux décès par embolie au sixième et au onzième jour ont été observés.

Ces faits se sont traduits par une diminution notable de

la durée moyenne d'hospitalisation des femmes atteintes de *phlegmatia alba dolens*. En effet, avec l'emploi du rubiazol, les 20 phlébitiques ont totalisé 767 jours d'hospitalisation, **soit en moyenne 38 jours,** alors que dans les cinq années précédentes les 26 accouchées ayant présenté des phlébites, à l'exclusion des deux mortes d'embolie, sont restées 1.273 jours dans le service, **soit une moyenne de 53 jours.**

Si le rubiazol employé à titre préventif nous paraît donc avoir eu une action favorable sur le nombre et l'évolution des phlébites, il semble *a priori* que cette action ait été encore plus nette sur les pyélonéphrites des suites de couches : **5 cas** seulement ont été observés, au lieu de **22** dans la période précédente (**0,14** %, au lieu de **0,67** %). Mais cette diminution très importante du taux des colibacilloses tient aussi au fait que ces infections s'observent moins fréquemment à l'heure actuelle, même pendant la grossesse, et cela pour des raisons que nous ignorons, peut-être à cause des restrictions alimentaires. La question vaudrait d'être approfondie.

Les infections mammaires, par contre, ont été notablement plus fréquentes : **8,28** %, au lieu de **6,98** %. Cela tient, sans doute, au fait, à peu près unanimement reconnu, que la carboxy-sulfamido-chrysoïdine n'a aucune action sur les infections à staphylocoques.

En ce qui concerne les césariennes, ce qui frappe tout d'abord c'est la diminution considérable du nombre de ces interventions durant la période de sulfamidothérapie préventive. Cela ne découle pas de l'emploi des sulfamides, mais il faut voir là une raison purement obstétricale et aussi, pour une part, le fait du changement de chef de service qui a précisément coïncidé avec le début de la période d'expérimentation.

Le docteur Balard, qui fut pourtant le premier, dès 1923, à pratiquer à Bordeaux la césarienne basse, s'efforce, dans

sa pratique, à préciser les indications de cette intervention plutôt qu'à les étendre. C'est ainsi que, dans les bassins rétrécis, il pousse aussi loin que possible l'épreuve du travail, ce qui a certainement pour effet de diminuer le nombre des interventions abdominales, mais qui, d'un autre côté, amène à opérer dans des conditions moins favorables les seules malades pour lesquelles la césarienne s'avère indispensable.

D'autre part, l'infection amniotique est, pour lui, dans certains cas, une indication à l'opération abdominale, pour sauver des enfants que la prolongation du travail dans un liquide infecté compromettrait presque infailliblement, soit au moment de la naissance, soit dans les premiers jours.

Malgré les conditions nettement moins favorabes dans lesquelles les césariennes ont été pratiquées, les résultats sont légèrement meilleurs qu'auparavant : **53,84** % de suites fébriles, au lieu de **59** %, et cela certainement grâce à la sulfamidothérapie préventive.

Signalons enfin que, sur les 3.501 femmes qui ont reçu du rubiazol à titre préventif, aucune n'a présenté d'accidents dus au médicament. Aucun fait clinique anormal n'a été observé. La tolérance a été parfaite : jamais de céphalée, de nausées, de vomissements, de diarrhée. En aucun cas il n'a été observé de cyanose des lèvres et des extrémités, d'éruptions toxiques de quelque type qu'elles soient, pas plus que de troubles du côté du foie, des reins ou du système nerveux. Quelques malades ont vu seulement apparaître dans leurs urines une coloration rougeâtre.

Cette absence d'incidents même bénins est due, sans nul doute, à la faible concentration du sang en sulfamide au cours du traitement.

Ducellier, à la suite des travaux du docteur Servantie, a montré (thèse de Bordeaux, 1939) que la carboxy-sulfamido-chrysoïdine a un taux d'élimination en sulfamide

libre dans le sang et le lait dix fois moindre que celui de la sulfamide administrée seule, pour un effet thérapeutique au moins équivalent. En effet, les taux de concentration en sulfamide dans le sang et le lait des accouchées traitées variaient entre 3 et 7 milligrammes par litre. Ces chiffres sont loin des 5 centigrammes « nécessaires » pour avoir un effet thérapeutique, lorsqu'on administre la sulfamide seule. Il semble donc que l'action du produit soit conditionnée par l'action simultanée et sélective du noyau chromatophore et du noyau sulfamide.

Ces faits expliquent que ni la mère, ni l'enfant nourri au sein n'aient jamais présenté de signes d'intoxication.

Chaque fois que des numérations globulaires et des formules hémo-leucocytaires ont été pratiquées chez les parturientes traitées, elles se sont révélées absolument normales si les suites de couches étaient elles-mêmes normales. Toutefois, nous ne pouvons porter un jugement précis sur les prétendues perturbations de la crase sanguine déterminées par le rubiazol. Il aurait fallu, pour avoir une opinion, que les 3.501 accouchées aient eu systématiquement un examen microscopique de leur sang.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons affirmer l'innocuité parfaite, à la maternité de Pellegrin, de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine utilisée aux doses préventives, en dehors de toute infection déclarée.

Pourtant, si ces doses sont faibles, nos malades ont profité de leurs bons effets thérapeutiques. C'est là plus qu'une impression, c'est un fait.

Et d'après les statistiques que nous avons données, nous pouvons conclure à l'efficacité de la prophylaxie de l'infection puerpérale par le rubiazol, car si le nombre d'accouchements n'a pas été considérable, la durée de l'expérimentation est actuellement suffisante pour que les résultats obtenus aient une grande valeur.

CONCLUSIONS

I. — La sulfamidothérapie préventive réalisée à l'aide du rubiazol, depuis cinq ans, à la Maternité de Bordeaux, dans les conditions que nous avons exposées, a donné des résultats très encourageants.

II. — Elle s'est montrée entièrement inoffensive aussi bien pour la mère que pour l'enfant.

III. — La mortalité par infection puerpérale a diminué de moitié : **0,14** %, au lieu de **0,27** %.

IV. — La morbidité s'est également abaissée dans de notables proportions :

— les infections généralisées graves ont subi une baisse considérable, de l'ordre de **75** %, bien que dans la période d'expérimentation les femmes arrivées dans le service déjà infectées aient été comptées dans la statistique;

— toutes les autres formes d'infection du *post-partum*, même les phlébites, à l'exception des infections mammaires, ont également diminué d'une façon fort appréciable.

V. — La durée de l'expérimentation, bien qu'importante, doit encore être poursuivie pour qu'il n'y ait plus aucun doute sur l'efficacité de la méthode. Néanmoins, il n'est peut-être pas exagéré de conclure que la sulfamidothérapie préventive semble constituer le pas le plus décisif accompli dans la prophylaxie des infections puerpérales, depuis l'introduction en obstétrique des méthodes de Pasteur.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,

P. MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :

Le Président.

M. RIVIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 2 Juin 1943.

L'Inspecteur général de l'Enseignement supérieur,
Recteur de l'Académie,

A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

Acosta. — La prophylaxis de las infecciones puerperales por los derivados de la sulfanilamida. *Rev. Fac. de Med. Bogotá*, avril 1940.

Balard. — Prophylaxie de l'infection puerpérale. *La Puériculture*, 25 avril 1938.

Bernard. — L'emploi des sulfamidés en obstétrique. *Le Scalpel*, 19 août 1939.

Betto. — Sulfonamide e profilassi della infezioni puerperale. *Atti Soc. Ital. di Ostet. e Gynec.*, mai-juin 1939.

Bonafos. — Le traitement de l'infection puerpérale par les dérivés sulfamidiques. *Bull. de la Soc. de Gyn. et d'Obst. de Paris*, mai 1939.

Bordes-Süe. — Considérations sur la prophylaxie et le traitement de l'infection puerpérale par les dérivés sulfamidés incolores. Thèse, Paris, 1939.

Burgaud. — Où en est la question de la chimiothérapie préventive de l'infection puerpérale par les sulfamides. Thèse, Paris, 1939.

Cicco. — Sull' impiego di un colorante azoïco (rubiazol) nella profilassi della infezione puerperale. *Atti Soc. Ital. di Ostet. e Ginec.*, mai-juin 1937.

Colebrook. — Control of puerperal fever. *Brit. Med. Journal*, décembre 1938.

Colebrook et Kenny. — Treatment with prontosil of perperal infections one to hemolitic streptococci. *The Lancet*, 3 décembre 1936.

Courtois. — Sur les sels de chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. *Journal des Praticiens*, 10 octobre 1936.

Courtois et Giraud. — Chimiothérapie des infections obstétricales. *Journal des Praticiens*, 29 mars 1941.

Delmas et Caderas de Kerleau. — Essais de prophylaxie des infections puerpérales par les composés sulfamidés. Réunion Obst. et Gynéc. de Montpellier, séance du 6 juillet 1938.

Ducellier. — La teneur en sulfamide du lait maternel au cours du traitement préventif de l'infection puerpérale par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. Thèse, Bordeaux, 1939.

Giraud. — Considérations, technique, résultats de l'application de la chimiothérapie dans l'infection puerpérale au Centre Obstétrical de Saint-Germain-en-Laye. Thèse, Paris, 1939.

Granier. — Contribution à l'étude de la prophylaxie des infections puerpérales par les composés sulfamidés. Thèse, Montpellier, 1938.

Guéniot. — Résultats obtenus dans une maternité par l'emploi préventif des sulfamides après les accouchements. *Rev. Franç. de Gyn. et d'Obst.*, janvier-février 1941.

Johnstone. — Prophylactic use of sulphonamide preparation in obstetric practice. *British Med. Journal*, mars 1938.

Lacomme. — Premiers résultats d'un essai de prophylaxie de l'infection puerpérale par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. Soc. de Gyn. et d'Obst. de Paris, séance du 6 juillet 1936.

— Nouveaux résultats de l'essai prophylactique des infections puerpérales institué à Baudelocque. Considérations sur l'interprétation de ces résultats. *Bull. de la Soc. de Gyn. et d'Obst. de Paris*, juin 1937.

Lamotte. — Essai de chimiothérapie prophylactique des infections puerpérales. Thèse, Lyon, 1939.

Le Lorier. — Mon expérience de la sulfamidothérapie préventive à la maternité de Port-Royal. *Gazette des Hôpitaux*, avril 1939.

Leon. — Prophylaxie de la fièvre puerpérale. *Revista Oral de C. Medicas*, septembre 1937.

Leon (G.) et Ferrari — Chimiothérapie préventive de l'infection puerpérale. Soc. de Obstetricia y Ginecologia de Buenos-Ayres, août 1937.

Malet. — Essai de prophylaxie des infections puerpérales. Thèse, Paris, 1937.

Messaoud Belkahla. — Contribution à l'étude de l'emploi du para-amino-phényl-sulfamide dans le traitement de l'infection puerpérale. Thèse, Alger, 1939.

Picot. — Contribution à l'étude de la prophylaxie de l'infection puerpérale. Essai de chimiothérapie préventive. Thèse, Paris, 1938.

Pigeaud et Burthiault. — Essai de la prophylaxie des infections puerpérales *post-partum* à l'aide d'un médicament à action antistreptococcique. *Lyon Médical*, décembre 1937.

Quarante. — Contribution à l'étude des infections puerpérales et

de leur traitement. Essais par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. Thèse doct. vétér., Paris, 1939.

Salvo et di Martino. — Contributions aux essais cliniques sur l'action prophylactique du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine dans les fièvres puerpérales. *Tunisie Médicale*, juillet-août 1937.

Servantie. — Ingestion de carboxy-sulfamido-chrysoïdine et réaction de Mars-Hall directe dans l'urine, le sang, le lait de femmes en travail ou en lactation. *Vie Médicale*, mai 1939.

Von Hilde Muller. — Traitement des infections puerpérales par le prontosil. *Deutsche Med. Wochenschr.*, juin 1939.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, 3, place de la Victoire.